

# STUDI PRAKLINIK EFEK SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN, DAN FENOFIBRAT TERHADAP KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE PADA TIKUS BETINA YANG DIINDUKSI KONTRASEPSI ORAL DAN DIET TINGGI LEMAK

Yani Pratiwi<sup>1</sup>, Yulia Yusrini Djibir<sup>1</sup>, Muh Akbar Bahar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

## ABSTRAK

Penggunaan pil kontrasepsi dapat menyebabkan peningkatan inflamasi yang terkait dengan resiko penyakit degeneratif pada wanita. Laktat dehidrogenase (LDH) merupakan biomarker peningkatan inflamasi dan kerusakan jaringan. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pil kontrasepsi oral serta mengevaluasi efektivitas dari simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat terhadap penurunan kadar LDH pada tikus betina (*Rattus norvegicus*). Tikus (n=20) dibagi menjadi empat kelompok yaitu satu kelompok kontrol (pil kontrasepsi, pakan diet tinggi lemak dan NaCMC 0,5%), dan tiga kelompok perlakuan yang diberi pil kontrasepsi, pakan diet tinggi lemak dan obat uji: simvastatin (0,21 mg/kgBB), rosuvastatin (0,514 mg/kgBB) atau fenofibrat (8,246 mg/kgBB). Pemberian pil kontrasepsi dan pakan diet tinggi lemak dilakukan 30 hari. Pada hari ke-31, tikus diberi pengobatan sesuai kelompok perlakuan: kelompok kontrol diberikan plasebo (NaCMC), dan ketiga kelompok perlakuan, masing-masing diberikan obat uji simvastatin (0,21 mg/kgBB), rosuvastatin (0,51 mg/kgBB) serta fenofibrat (8,246 mg/kgBB) selama hari ke-30 hingga hari ke-60. Hasil menunjukkan bahwa pemberian pil kontrasepsi dan pakan diet tinggi lemak selama 30 hari menyebabkan peningkatan LDH pada semua kelompok tikus dan mencapai nilai signifikan pada kelompok simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat ( $P < 0,05$ ). Setelah pemberian pengobatan selama 30 hari, kelompok simvastatin, rosuvastatin, maupun fenofibrat mengalami penurunan kadar LDH berturut-turut sebesar 25,8%, 27,1%, dan 27,9%. Penurunan kadar LDH dari ketiga jenis terapi tidak berbeda signifikan secara statistik. Dapat disimpulkan bahwa baik simvastatin, rosuvastatin maupun fenofibrat memiliki potensi menurunkan kadar LDH yang setara pada hewan model inflamasi sistemik yang diinduksi kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak.

## Kata Kunci :

Kontrasepsi oral, diet tinggi lemak, laktat dehidrogenase, statin, fibrat

## PENDAHULUAN

Penggunaan pil kontrasepsi dapat meningkatkan berat badan karena kandungan dari hormon estrogen dan progesteron, dimana hormon estrogen menyebabkan retensi cairan, edema (1) dan peningkatan lemak subkutan (2); sedangkan progesteron mempermudah penumpukan karbohidrat dan gula menjadi lemak dan merangsang nafsu makan (1). Selain mampu meningkatkan kejadian obesitas dan dislipidemia, beberapa penelitian mengaitkan penggunaan pil kontrasepsi oral dengan peningkatan kejadian inflamasi sistemik akut maupun kronik (3).

Salah satu biomarker terjadinya inflamasi sistemik adalah peningkatan Laktat Dehidrogenase (LDH) dalam serum. LDH merupakan enzim yang terdapat dalam semua jaringan yang berfungsi mengkatalisis konversi piruvat dan laktat. Konsentrasi LDH serum dapat meningkat pada semua tahapan inflamasi dan sindrom metabolik (4). Penelitian Humais et al (2020) melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral dapat meningkatkan konsentrasi LDH secara signifikan, yang diikuti dengan kerusakan DNA (5).

Beberapa golongan obat dislipidemia memiliki efek lipid-independent (pleiotropik) yang termasuk golongan statin (6) dan fibrat (7). Statin memiliki efek meningkatkan fungsi endotel, mengurangi peradangan, antitrombolitik (8),

imunoregulator, renoproteksi dan antioksidan (9). Efek statin dapat menghambat peningkatan laktat dehidrogenase dengan meningkatkan regulasi dari protein uncoupling 2 yang terletak pada mitokondria dan reseptor peroxisome proliferator activate disoform gamma (PPAR $\gamma$ ) dengan menghambat atraktosida sehingga meningkatkan viabilitas kardiomyosit dan mengurangi produksi senyawa oksigen reaktif yang dikenal dengan singkatan ROS (reactive oxygen species) (10). Sedangkan fenofibrat memberikan efek pleiotropik pada dinding arteri dengan mengaktifkan faktor transkripsi inti reseptor yang diaktifkan peroxisome proliferator activate disoform alfa (PPAR $\alpha$ ) yang menyebabkan pengurangan ekspresi protein inflamasi (11).

Induksi dislipidemia dan peradangan sistemik tingkat rendah pada hewan dapat dipercepat dengan diet tinggi lemak. Peradangan yang diakibatkan diet tinggi lemak menyebabkan adiposit kehilangan fungsinya untuk memetabolisme asam lemak bebas yang bersirkulasi, sehingga dapat memicu perkembangan penyakit dan komplikasi, seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, penyakit hati, aterosklerosis, dan jenis kanker tertentu (12). Selain itu, pemberian diet tinggi lemak akan merespon terjadinya inflamasi dengan

Masuk 21-09-2021

Revisi 07-12-2021

Diterima 25-01-2022

DOI: 10.20956/mff.v26i1.18125

## Korespondensi

Yulia Yusrini Djibir

yulia.yusrini@unhas.ac.id

## Copyright

© 2022 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi ·  
Makassar

Diterbitkan tanggal

30 April 2022

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



megaktifkan NF-kB dan produksi sitokin inflamasi seperti TNF $\alpha$ , dan IL-6 (13).

Saat ini belum pernah dilakukan penelitian mengenai efek statin maupun fibrat dalam mengurangi reaksi inflamasi yang diakibatkan oleh pil kontrasepsi dan diet tinggi lemak. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dilakukan evaluasi efek penggunaan simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat terhadap kadar LDH pada tikus betina yang diberikan pil kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak pada tikus.

## METODE PENELITIAN

Penelitian telah mendapatkan etik penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Nomor izin etik yang didapatkan adalah 342/UN4.6.4.5.31/PP36/2021.

### Penyiapan Bahan Penelitian

Obat yang digunakan antara lain pil kontrasepsi kombinasi (Andalan®), Simvastatin 20 mg (Simvastatin generik) Rosuvastatin 10 mg (Rosuvastatin Calcium generik) dan Fenofibrat 100 mg (Fenofibrat generik) yang diperoleh dari apotek yang berada di kota Makassar. Pemberian obat pada tikus dihitung berdasarkan faktor konversi dari dosis manusia ke hewan, sebagai berikut;

- Satu tablet Andalan® mengandung 0,15 mg Levonorgestrel dan 0,03 mg Ethinylestradiol. Dosis levonorgestrel 0,15 mg/60 kg bobot badan (BB) manusia (2,5  $\mu$ g/kg BB) dan dosis Ethinylestradiol 0,03 mg/60 kgBB (0,5  $\mu$ g/kgBB). Pada tikus, digunakan faktor konversi 6,2 (14), maka dosis levonorgestrel untuk tikus 15,5  $\mu$ g/kg BB dan dosis Ethinylestradiol menjadi 3,1  $\mu$ g/kg BB.
- Dosis lazim simvastatin yang dipilih adalah 20 mg/hari, setara dengan 0,33 mg/kg per hari pada manusia. Berdasarkan perhitungan faktor konversi maka dosis simvastatin yang digunakan untuk tikus adalah 2,1 mg/kg BB.
- Dosis lazim rosuvastatin 5 mg/hari, setara dengan 0,083 mg/kg per hari pada manusia. Pada tikus digunakan faktor konversi 6,2, maka dosis untuk tikus 0,51 mg/kg BB tikus.
- Dosis lazim fenofibrat yang dipilih yaitu 80 mg/hari, setara dengan 1,33 mg/kg per hari pada manusia. Setelah dikonversi dengan dosis tikus, diperoleh dosis 8,25 mg/kg bobot badan tikus.

Obat dalam bentuk serbuk ditimbang sesuai dengan dosis yang diinginkan dengan mempertimbangkan kekuatan sediaan lalu dibuat dalam bentuk suspensi menggunakan natrium karboks metil selulosa (NaCMC) 0.5%.

### Penyiapan Tikus

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina sebanyak 20 ekor yang berumur 2-3 bulan dengan bobot  $\pm$ 130-200 g. Sebelum aklimatisasi terhadap hewan uji, dilakukan skrining dengan penimbangan berat badan, pengelompokan dan penandaan. Setelah itu, dilakukan aklimatisasi selama 7 hari dengan diberi pakan standar dan minum aquadest ad libitum.

### Penyiapan Diet Tinggi Lemak

Telur bebek digunakan sebagai pakan diet tinggi lemak karena kuning telur bebek mengandung kolesterol sebesar 2.118,75 mg/100 g, lebih besar dibandingkan kuning telur ayam kampung 1.881,30 mg/100 g, dan 1.274,50 mg/100 g pada kuning telur ayam ras (15). Selain itu, telur bebek mengandung protein berkisar 9,30-11,80%, lemak berkisar 11,40-13,52%, dan gula berkisar 1,50-1,74% (15). Kuning telur bebek mentah yang dikocok hingga homogen kemudian diberikan sebanyak 2 mL/200 gBB dengan cara peroral.

## Prosedur Penelitian

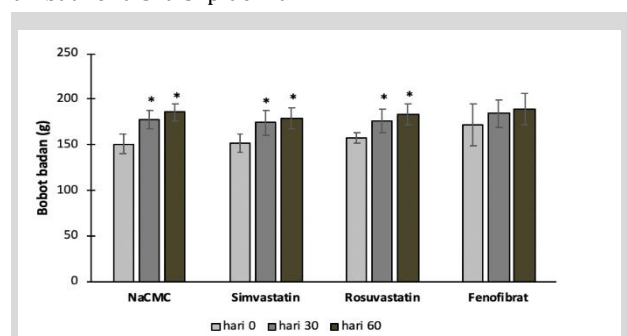
Hewan uji dibagi menjadi empat kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Setelah pengambilan darah awal (hari 0), keempat kelompok tikus diberikan pil kontrasepsi dan diet tinggi lemak selama 60 hari. Untuk kelompok uji, tikus diberi pengobatan mulai hari ke-31 sesuai kelompok perlakuan hingga hari ke-60. Adapun pembagian kelompok terdiri atas kelompok kontrol yang hanya diberi plasebo (NaCMC) serta tiga kelompok perlakuan yang masing-masing diberi obat uji simvastatin (0,21 mg/kgBB), rosuvastatin (0,51 mg/kgBB) dan fenofibrat (8,25 mg/kgBB). Pengambilan darah dilakukan pada tiap kelompok pada hari ke-0 (sebelum mendapatkan perlakuan), hari ke-30 (setelah diberi pil kontrasepsi dan pakan tinggi lemak), dan hari ke-60 (setelah 30 hari pengobatan bersama dengan pil kontrasepsi dan pakan tinggi lemak). Darah yang diambil melalui sinus orbitalis karena terdapat pembuluh darah yang besar sehingga darah lebih mudah diperoleh serta waktu pemulihan lebih cepat (16). Darah dimasukkan dalam tabung vacutainer lalu disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Pemeriksaan kadar LDH menggunakan Humalyzer 3500 (Human®) dengan panjang gelombang 340 nm.

### Analisis Statistik

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji Saphiro-Wilk untuk melihat normalitas distribusi data. Uji paired t-test digunakan untuk menguji perbedaan nilai rata-rata antara dua titik pengukuran yang berbeda (hari ke-0 dan hari ke-30, serta hari ke-30 dan hari ke-60). Uji one-way ANOVA digunakan untuk menguji perbedaan nilai rata-rata kelompok perlakuan. Nilai  $p < 0,05$  digunakan sebagai ambang batas untuk menolak hipotesis null.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penggunaan kontrasepsi oral dapat memicu peningkatan bobot badan dan inflamasi sistemik yang diawali oleh pelepasan kortisol yang kemudian menginduksi pelepasan sitokin pro inflamasi (TNF- $\alpha$ ) dan hipometilasi DNA (17). Efek pleiotropik obat-obat antidislipidemia dapat menurunkan aktivitas mediator pro-inflamasi, sehingga memungkinkan digunakan untuk mengurangi komplikasi akibat kondisi dislipidemia.



**Gambar 1.** Bobot badan tikus pada saat sebelum perlakuan (hari 0), setelah 30 hari diberi pakan tinggi lemak dan pil kontrasepsi (hari 30) dan setelah diberi pengobatan hingga hari ke-60 (hari 60). \*menunjukkan  $P < 0,05$  dibandingkan sebelum pemberian pakan tinggi lemak dan pil kontrasepsi (hari 0)

Bobot badan tikus dalam setiap kelompok diukur sebelum mulai diberi pakan tinggi lemak dan pil kontrasepsi. Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari semua kelompok pada pra-induksi (Gambar 1). Setelah 30 hari pemberian pil kontrasepsi dan pakan lemak, bobot badan tikus meningkat pada setiap kelompok dan mencapai perbedaan signifikan dibanding bobot badan pra-perlakuan ( $p < 0,05$ ), kecuali pada kelompok fenofibrat, dimana pada kelompok ini standar deviasi bobot badan pra

Tabel 1. Pengaruh perlakuan terhadap kadar LDH pada tikus betina (*Rattus norvegicus*)

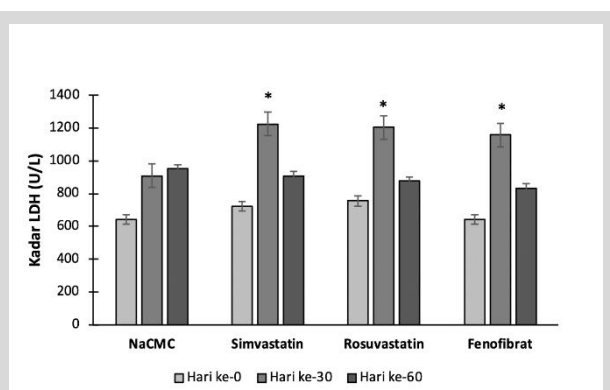
Perlakuan	Rerata±SD (U/L)			% Perubahan Hari 0-30	% Perubahan Hari 30-60	P-Value (paired sample t-test)	P-value (one-way ANOVA)
	Hari 0	Hari 30	Hari 60				
Pil Kontrasepsi +Pakan Lemak +NaCMC	640,7±181,8	908,5±308,7	952,4±236,3	41,8	4,8	0,099 <sup>a</sup> 0,790 <sup>b</sup> 0,152 <sup>c</sup>	
Pil Kontrasepsi +Pakan Lemak +Simvastatin	723,3±101,0	1225,3±89,5	909,2±118,9	64,4	-25,8	0,024 <sup>a</sup> 0,135 <sup>b</sup> 0,111 <sup>c</sup>	0,678 <sup>d</sup> 0,249 <sup>e</sup> 0,502 <sup>f</sup>
Pil Kontrasepsi +Pakan Lemak +Rosuvastatin	754,7±241,2	1203,1±70,2	877,6±635,0	59,4	-27,1	0,002 <sup>a</sup> 0,433 <sup>b</sup> 0,756 <sup>c</sup>	
Pil Kontrasepsi +Pakan Lemak +Fenofibrat	601,7±282,0	1157,4±50,6	834,5±256,0	92,3	-27,9	0,024 <sup>a</sup> 0,100 <sup>b</sup> 0,310 <sup>c</sup>	

Keterangan:

<sup>a</sup> Uji paired sample t-test kadar laktat dehidrogenase hari 0-30<sup>b</sup> Uji paired sample t-test kadar laktat dehidrogenase hari 30-60<sup>c</sup> Uji paired sample t-test kadar laktat dehidrogenase hari 0-60<sup>d</sup> Uji one-way ANOVA kadar laktat dehidrogenase hari ke-0<sup>e</sup> Uji one-way ANOVA kadar laktat dehidrogenase hari ke-30<sup>f</sup> Uji one-way ANOVA persentase perubahan kadar laktat dehidrogenase hari ke 30-60

perlakuan cukup tinggi. Setelah 60 hari pemberian pil kontrasepsi dan pakan lemak, bobot badan tikus semakin bertambah dan meningkat signifikan dibanding hari 0 ( $P<0,05$ ), kecuali pada kelompok tikus yang diberi fenofibrat.

Pada penelitian ini, inflamasi sistemik diukur menggunakan indikator kadar laktat dehidrogenase (LDH). Pada tabel 1 dan gambar 2 dapat dilihat secara umum pemberian kombinasi pil kontrasepsi dan pakan lemak diet tinggi selama 30 hari menyebabkan peningkatan kadar LDH. Analisis statistik dengan uji paired sampel t-test hari 0 ke 30 menunjukkan peningkatan ini mencapai nilai signifikan ( $p<0,05$ ). Pil kontrasepsi oral yang mengandung progesteron dan estrogen sintesis menghasilkan ROS melalui siklus redoks metabolit yang membentuk estrogen kuinon dan hidrokuinon (18). Dampak negatif dari ROS menyebabkan kerusakan komponen sel yang penting untuk mempertahankan integritas sel. LDH adalah fragmen dari filamen serabut otot myosin (troponin I dan myoglobin). LDH merupakan enzim sitoplasma dan tidak memiliki kapasitas untuk melintasi membran sarkoplasma untuk masuk ke dalam cairan darah. Dengan demikian, peningkatan kadar LDH dalam darah merupakan indikator adanya kerusakan sel, kerusakan membran otot dan struktur jaringan (19).



Gambar 2. Kadar Laktat dehidrogenase (LDH) sebelum perlakuan (hari ke-0), setelah 30 hari diberi pakan tinggi lemak dan pil kontrasepsi (hari ke-30) dan setelah diberi pengobatan hingga hari ke-60. \*menunjukkan  $P<0,05$  dibandingkan sebelum pemberian pakan tinggi lemak dan pil kontrasepsi (hari 0)

Setelah bulan pertama, pada hari ke-31 sampai hari ke-60 tiap kelompok uji diberikan perlakuan yakni NaCMC 0,5% sebagai kontrol negatif, serta simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat sebagai obat uji. Namun, pemberian lanjutan di bulan kedua tidak menghasilkan peningkatan kadar LDH yang signifikan pada kelompok penginduksi (kontrol negatif) yang mengakibatkan peneliti tidak dapat mengamati secara

maksimal efek pemberian obat. Adapun penjelasan faktor yang kemungkinan terkait hasil ini adalah kombinasi penginduksi hanya mampu bekerja maksimal selama 30 hari, atau dosis obat penginduksi kurang dari yang dibutuhkan untuk menginduksi peningkatan LDH secara optimal.

Kendati terdapat masalah pada kelompok kontrol negatif. Namun, terdapat data yang dapat digunakan untuk melihat perbandingan dari ketiga jenis pemberian terapi. Baik simvastatin, rosuvastatin, maupun fenofibrat terlihat dapat menurunkan kadar LDH darah dengan persentase sebesar 25,8% untuk simvastatin, 27,1% untuk rosuvastatin, dan 27,9% untuk fenofibrat. Walaupun demikian, ketiga penurunan kadar LDH tersebut dinilai tidak berbeda signifikan secara statistik. Penelitian Ling Wang et al (2018) melaporkan bahwa statin dapat menghambat pelepasan LDH dan mengurangi produksi ROS dengan cara meningkatkan regulasi ekspresi uncoupling protein 2 yang berada pada membrane mitokondria dan PPAR- $\gamma$ . Aktivasi dari uncoupling protein 2 dapat mengurangi sintesis ATP dengan melepaskan fosforilasi oksidatif dan menurunkan pembentukan ROS (10). Menurut penelitian Sugga et al, (2012), fenofibrat dapat menurunkan kadar LDH pada tikus yang mengalami iskemia. Fenofibrat merupakan activator dari PPAR- $\alpha$  yang meregulasi ekspresi endothelial nitric oxide synthase (eNOS) dan produksi NO, dengan meningkatkan kapasitas antioksidan dinding pembuluh darah dan mengurangi stres oksidatif (20).

Pada penelitian ini, pengukuran kadar laktat dehidrogenase terhadap kelompok perlakuan menunjukkan terjadinya penurunan setelah pemberian obat. Penurunan kadar LDH dapat mengurangi resiko penyakit degeneratif pada penggunaannya. Namun penelitian ini memiliki beberapa limitasi, diantaranya penelitian ini hanya melibatkan hewan uji dalam jumlah yang minimal, sehingga kekuatan uji statistiknya tidak cukup untuk mencapai nilai signifikan. Selain itu, pengembangan model inflamasi sistemik menggunakan kontrasepsi oral masih belum banyak dilakukan, sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis dan lama pemberian yang reproducible untuk meningkatkan mediator proinflamasi pada hewan uji.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, penggunaan pil kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak selama 30 hari dapat meningkatkan kadar laktat dehidrogenase (LDH) secara signifikan ( $P<0,05$ ) walaupun peningkatannya tidak lagi signifikan pada hari ke-60. Terapi menggunakan obat simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat selama hari ke-31

hingga hari ke-60 dapat menurunkan kadar laktat LDH yang meningkat akibat penggunaan pil kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak. Penurunan kadar LDH dengan penggunaan golongan statin dan fibrat tidak berbeda secara signifikan setelah 30 hari terapi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Kartika Y, Ronoatmodjo S. Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dan Obesitas pada Wanita Usia Subur di Indonesia. 2019. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. 2019;10(2):101-110. DOI: 10.22435/kespro.v10i2.2412.
- Gupta S. Obesity and Female Hormones. *The Obstetrician and Gynaecologist*. 2006;8(1):26-31. DOI:10.1576/toag.8.1.026.27205.
- Santos ACN dos, Petto J, Oliveira de Oliveira FT, Diogo DP, Ladeia AMT. C-Reactive Protein in Oral Contraceptive Users: Related Factors and Cardiovascular Risk. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2016;29(4):320-325. DOI: 10.5935/2359-4802.20160051.
- Wu LW, Kao TW, Lin CM, Yang HF, Sun YS, Liaw FY, et al. Examining the Association between Serum Lactic Dehydrogenase and All-Cause Mortality in Patients with Metabolic Syndrome: A Retrospective Observational Study. *BMJ Open*. 2016;6(5):1-7. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011186.
- Humaish HH, Alasadi Amer, Aldafae Intithar. Evaluation the Relationship between Oral Contraceptives Containing Drospirenone with Dyslipidemia and Risk of Cardiovascular Diseases Among Women in Al-Kut City. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. 2020;14(4): 1920-1926. DOI: 10.37506/ijfnt.v14i4.11827.
- Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-Reactive Protein, Inflammation and Coronary Heart Disease. *The Egyptian Heart Journal*. 2015;67(2):89-97. DOI: 10.1016/j.ehj.2014.11.005.
- Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Pleiotropic Effects of Fibrates. *Current Atherosclerosis Reports*. 2005;7(5):396-401. DOI: 10.1007/s11883-005-0053-x.
- Lim Sang Yup. Role of Statins in Coronary Artery Disease. *Chonnam Medical journal*. 2013;49(1): 1-6. DOI: 10.4068/cmj.2013.49.1.1.
- Sahebkar A, Giua R, Pedone C. Impact of Statin Therapy on Plasma Leptin Concentrations: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82(6):1674-1684. DOI: 10.1111/bcp.13086
- Wang L, Lin R, Guo L, Hong M. Rosuvastatin Relieves Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Upregulating PPAR-Gamma and UCP2. *Molecular Medicine Report*. 2018;18(1):789-798. DOI: 10.3892/mmr.2018.9062.
- Škop V, Trnovská J, Oliyarnyk O, Marková I, Malinská H, Kazdová L, et al. Hepatotoxic Effects of Fenofibrate in Spontaneously Hypertensive Rats Expressing Human C-Reactive Protein. *Physiological Research*. 2016;65(6):891-899. DOI: 10.33549/physiolres.933304.
- Duan Y, Zeng L, Zheng C, Song B, Li F, Kong X. Inflammatory Links Between High Fat Diets and Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2018;13(9):1-10. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02649.
- Khalil A, Omran H, Alsheikh F. Balance of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Livers of High Fat Diet Rats Exposed to Fractionated Gamma Irradiation. *BMC Research Notes*. 2018;11(1):1-6. DOI: 10.1186/s13104-018-3851-2.
- Nair A, Jacob S. A Simple Practice Guide for Dose Conversion Between Animals and Human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2016;7(2):27-31. DOI: 10.4103/0976-0105.177703.
- Chahyanto BA, Marliyati SA, Winarsih W et al. Efek Diet Tinggi Kolesterol Terhadap Peningkatan Kolesterol Darah, Gambaran Histopatologi Hati, dan Bobot Badan Kelinci New Zealand White Jantan. *Jurnal Sain Veteriner*. 2017;34(1):50-59. DOI: 10.22146/jsv.22814.
- Heryani R. Pengaruh Ekstrak Buah Naga Merah Terhadap Profil Lipid Darah Tikus Putih Hiperlipidemia. *Jurnal Iptek Terapan*. 2016;10(1):8-17. DOI: 10.22216/jit.2016.v10i1.372.
- Divani AA, Luo X, Datta YH, Flaherty JD, Panoskaltis-mortari A. Effect of Oral and Vaginal Hormonal Contraceptives on Inflammatory Blood Biomarkers. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. 2015;2015:1-8. DOI: 10.1155/2015/379501.
- Naz F, Jyoti S, Rahul, Akhtar N, Siddique YH. Effect of Oral Contraceptive Pills on the Blood Serum Enzymes and DNA Damage in Lymphocytes Among Users. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2016;31(3):294-301. DOI: 10.1007/s12291-015-0533-x.
- Harahap Novita Sari, Marpaung Deni Rahman. Respon Laktat Dehidrogenase (LDH) setelah Aktifitas Fisik Intensitas Berat pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Ilmu Keolahragaan*. 2021;5(1):61-69. DOI: 10.24114/so.v5i1.24311.
- Sugga GS, Khan MU, Khanam R. Protective Role of Fibrates in Cardiac Ischemia/Reperfusion. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. 2012;3(3):188-192. DOI: 10.4103/2231-4040.101016.

**Sitasi artikel ini:** Pratiwi Y, Djabir YY, Bahar MA. Studi Pralnik Efek Simvastatin, Rosuvastatin dan Fenofibrat terhadap Kadar Laktat Dehidrogenase pada Tikus Betina yang diinduksi Kontrasepsi Oral dan Diet Tinggi Lemak. *MFF* 2022;26(1):4-7